

## **Papel de la nicotina en la adquisición en el laberinto de brazos radial.**

Solano, J.<sup>1</sup> y Ortega, L.\*

### **Resumen**

Los efectos psicobiológicos de la nicotina han sido ampliamente estudiados utilizando los procedimientos de condicionamiento clásico y operante. No obstante, el estudio de los efectos de la nicotina en tareas de aprendizaje y memoria espacial ha sido menos explorados y los efectos de la nicotina aguda no han sido sistemáticamente replicados. Por lo tanto, se planteó adaptar una tarea en el laberinto de brazos radial para la evaluación de los efectos de la nicotina durante adquisición. El entrenamiento de adquisición constó de 10 sesiones, una sesión por día. Se realizó la administración de 0,4 ml/kg de sal de tartrato de hidrógeno de nicotina para el grupo experimental y sal isotónica para el grupo control, en sesiones específicas. Análisis de datos indican que el desempeño comportamental de ambos grupos es consistente con un aprendizaje en la recuperación del reforzador. Por otra parte, en lo que compete a los efectos de la nicotina, los análisis sugieren que no hubo efectos comportamentales. Estos resultados se discuten en términos del laberinto radial como modelo y aspectos metodológicos relevantes para futuras investigaciones.

**Palabras Clave:** Adquisición, nicotina aguda, memoria espacial, modelos animales.

### **Introducción**

El aprendizaje y la memoria espacial se relacionan con la fluidez que un sujeto tiene para el desplazamiento dirigido dentro de su medio ambiente (natural o novedoso), discriminar estímulos y hallar fuentes de reforzamiento que provee el nicho (Pineda, 1998; Stolerman, 2010; Wenk, 2004). Teniendo en cuenta estas características, los laberintos resultan ser instrumentos pertinentes para evidenciar las variables implicadas en la adquisición y desempeño de tareas espaciales que implican forrajeo, orientación y toma de decisiones. Además, la variedad existente de laberintos comportamentales (e.g., T; Y; 2, 4 y 8 brazos; agua; Barnes) y sus características diferenciales en procedimiento, diseño, tipo de arena, alteración motivacional y uso de señales extra e intra laberinto (Hodges, 1996; Wenk, 2004), ayudan a clarificar los efectos de factores medioambientales y farmacológicos sobre el comportamiento (Levin, 2015).

Algunos de los laberintos más utilizados en investigación son el laberinto de agua de Morris (LAM; Morris, 1981) y el laberinto de brazos radial (LBR; Olton & Samuelson, 1976). En el LAM hay ausencia de protocolos de privación, uso de claves visuales tanto intra como extra laberinto y una única fuente de reforzamiento asociado con estimulación aversiva (Arias, Méndez, & Arias, 2014; D'Hooge & De Deyn, 2001; Vicens, Redolat, & Del Carmen Carrasco, 2003), mientras que en el LBR se hace uso de protocolos de privación (especialmente de alimento), de diversos canales perceptuales en las claves proporcionadas en el laberinto y múltiples fuentes de reforzamiento asociadas a estimulación apetitiva

---

<sup>1</sup> Tesista, Pregrado Psicología, Fundación Universitaria Konrad Lorenz

\* Director Tesis, Pregrado Psicología, Fundación Universitaria Konrad Lorenz

(D'Hooge & De Deyn, 2001; Vicens et al., 2003). Adicionalmente, a partir de la investigación en el LAM se ha hecho énfasis en la descripción de procesos generales de memoria espacial (Vorhees & Williams, 2015), y el estudio de factores perceptuales influyentes en alteraciones comportamentales (Prados, Sansa, & Artigas, 2008; Singh, Kaur, & Sandhir, 2015). Por otro lado, la investigación con el LBR se ha enfocado en la medición de procesos específicos asociados con memoria espacial como la memoria de trabajo (MT) y de referencia (Brown & Giumetti, 2006; Guitar & Roberts, 2015; He, Yamada, Nakajima, Kamei, & Nabeshima, 2002; Levin, 2015). De manera adicional, con base a las mediciones del LBR se ha evaluado la pertinencia de algunos constructos hipotéticos (e. g., mapas cognitivos; Brown, 1992).

Adicionalmente, la investigación farmacológica en los laberintos ha en la comprensión del funcionamiento de variables implicadas en el aprendizaje (e.g. estructuras cerebrales, edad, sexo, tipo de fármaco, dosis), utilizando drogas como escopolamina (Kay, Harper, & Hunt, 2011; Malin et al., 2015; Masuoka, Fujii, & Kamei, 2006; Singh et al., 2015), dizocilpina (Levin, 1998), metilfenidato (Carmack, Block, Howell, & Anagnostaras, 2014), MDMA (Kay, Harper & Hunt, 2011), bupiriona (Kant, Wylie, Chu, & Ghosh, 1998), anfetamina (Packard, Williams, & McGaugh, 1992) y nicotina (Levin & Simon, 1998; Nesil, Kanit, & Pogun, 2015).

En particular, el interés del presente experimento se centra en la nicotina, un alcaloide que afecta el sistema colinérgico actuando como agonista de los receptores nicotínicos (Coolon & Cain, 2009; Eidi, Zarrindast, Eidi, Oryan, & Parivar, 2003; Flores & Segura, 2005), y que debido a su amplia distribución en diferentes regiones cerebrales actúa como neuromodulador de neurotransmisores como GABA, dopamina, serotonina y glutamato (Calunga & Valdés, 2003; Levin, Weber, & Icenogle, 2004; Marchi & Grilli, 2010). En una tarea de memoria espacial de LAM, Socci, Sanberg, y Arendash (1995) administraron de 0,2 mg/kg de nicotina pre-entrenamiento y se reportó una mejora en la retención espacial. Por otro lado, French, Granholm, Moore, Nelson, y Bimonte-Nelson (2006), haciendo uso del LBR, encontraron que la administración de nicotina crónica con bombas osmóticas en dosis de 0,1 mg/kg o 0,3 mg/kg disminuye los errores de ejecución asociados a MT y MR. También, Brown, Beale & Jay Frye, (2002) reportaron que inyecciones diarias de nicotina post-ensayo con dosis de 0,6 mg/kg mejoran el rendimiento de MT y MR en una tarea de 4 brazos con comida y 4 brazos vacíos del LBR. Por otro lado, la administración aguda de nicotina previa al entrenamiento resultó en la disminución de los errores en MT y MR con una dosis de 0,2 mg/kg; mientras que una dosis de 0,4 mg/kg no presentó efectos comportamentales (Levin, 1998). Adicionalmente, Kholdebarin et al. (2007) reportaron que la dos dosis previamente mencionadas disminuyen la latencia de entrada a brazos. Congruente a esto, Levin, Weber e Icenogle (2004) reportaron que la administración posterior al entrenamiento con las mismas dosis de nicotina disminuye la latencia de entrada a los brazos y aumenta la precisión de entrada a los brazos.

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente estudio plantea una tarea de 4 brazos cargados y 4 brazos vacíos en el LBR para evaluar el desempeño de ratas en una tarea de memoria espacial. Adicionalmente, se evaluarán los efectos de la nicotina durante la adquisición de tal

tarea. En particular, se propone establecer el papel de la nicotina aguda (dosis de 0.4mg/kg) administrada 10 minutos antes de la sesiones diana sobre el desempeño comportamental del LBR.

## **Metodología**

### *Sujeto*

Se utilizaron 19 ratas macho de cepa Wistar, provenientes del Instituto Nacional de Salud de Colombia. Los animales tenían alrededor de 90-100 días de edad al inicio del experimento y estaban bajo condiciones controladas de luz (ciclo de 12:12 horas), humedad (50%) y temperatura ( $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ). Durante la fase de habituación al laboratorio, el agua y el alimento fue Ad libitum. Al iniciar fase experimental los animales fueron sometidos a privación de comida al 85%. El agua permaneció ad libitum durante todo el experimento.

### *Instrumentos*

El laberinto radial (Med Associates), cuenta con: (1) Plataforma central, receptáculo octagonal con paredes de acrílico, piso de polipropileno blanco y tapa transparente de policarbonato. Tiene ocho bahías modulares a las que pueden adaptarse accesorios que permiten configurar diferentes tipos de laberinto (T, Y, 4, 6 y 8 brazos). Medidas: 35.6cm X 40.6cm X 35.6cm. (2) Puertas automáticas tipo guillotina: 8 puertas automáticas de elevación vertical que son accionadas por un motor de 28 V DC. Estas compuertas permiten el acceso y la obstrucción a los brazos del laberinto. Medidas: 10.7cm X 9.3cm X 45.5cm. (3) Brazos: 8 pistas modulares con paredes y techo (tapa) desmontable de policarbonato transparente, y piso de polipropileno blanco. La tapa tiene orificios que facilitan la ventilación del instrumento. Medidas: 76cm X 12.7cm X 13.2cm. (4) Comedero: 8 contenedores hechos en aluminio que se encuentran acoplados al final de cada brazo. Medidas: Panel: 7.6 x 8.3 cm / Acceso abierto: 5.1 cm x 5.1 cm. (5) Mesa modular: mesa en madera, con dos entradas triangulares. Medidas: 220 cm de diámetro por 70 cm de altura. (6) Modulo SmartCtrl de 8 entradas y 16 salidas: este módulo permite el control de las compuertas y detectores del Laberinto. Transmite las instrucciones programadas en ABET II de un experimento por medio de una conexión con el computador. (7) Par detector-emisor infrarrojo individual: consta de un emisor de IR y un detector, contenidos en cilindros de plástico de 1.3 cm de diámetro. La activación de los pares está mediada por el sistema Laberinto Módulo SmartCtrlComputador.

### *Procedimiento*

Durante los procedimientos comportamentales, se realizó una restricción de alimento hasta que los animales alcanzaron un 85% de su peso, con respecto al peso de línea de base registrada. Para el presente experimento se adaptó una tarea del LBR (4 brazos con comida; 4 brazos sin comida) con base a la evidencia existente de adquisición de tareas en el laberinto radial (Kimble & Whishaw, 1994; Okada, Kato, & Kamei, 2010; Olton & Samuelson, 1976; Sage & Knowlton, 2000). El inicio del experimento consistió de un día de habituación, en el que todos los brazos tuvieron 4 pellets de 45mg (Bio Serv). La sesión terminó cuando se

cumplieron 30 minutos o se consumió el total de pellets en el laberinto. Luego en adquisición se empleó una tarea de 10 sesiones diarias, con duración de 5 minutos, un ensayo por sesión. Los 4 brazos en donde se encontraba la comida (4 pellets de 45mg) fueron semi-aleatorizados para cada animal, y esta distribución se mantuvo durante todo el entrenamiento.

En la cuarta y quinta sesión, los animales que conformaron el grupo experimental fueron inyectados con sal de tartrato de hidrógeno de nicotina en una dosis de 0,4 mg/kg disuelto en sal isotónica y los sujetos del grupo control se les administró solución salina isotónica. En ambos grupos la administración fue subcutánea y 10 minutos antes de llevar a cabo la sesión. Al finalizar cada sesión experimental el laberinto se limpió con alcohol al 0.1%.

La dosis de nicotina y la vía de administración fueron seleccionados con base a la literatura previa relacionada con los efectos de la nicotina en la recompensa y el aprendizaje asociativo (e. g., Barret & Bevins, 2013; Besheer, Palmatier, Metschke, & Bevins, 2004; Ortega, y Ramirez, 2015; Palmatier, Kellicut, Brianna Sheppard, Brown, & Robinson, 2014) donde, la concentración de solución salina y nicotina es de 1mg/kg.

Todos los procedimientos mencionados fueron aprobados por el CICUAL de la Konrad Lorenz Fundación Universitaria.

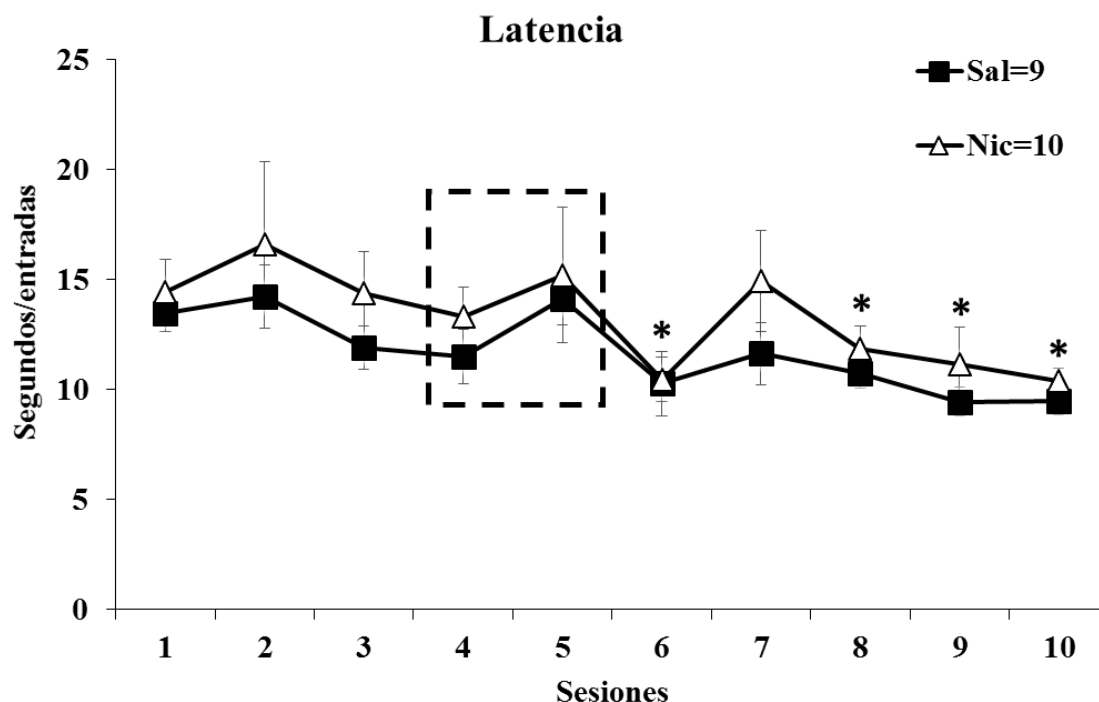
### *Análisis de resultados*

Las mediciones comportamentales que se realizaron para la presente investigación fueron tomadas de manera automática desde los detectores-emisores infrarrojos individuales ubicados a 76 cm de las puertas en cada brazo y se describen a continuación. Latencia, Tiempo en segundos de recuperación del último pellet en sesión sobre el número de brazos visitados hasta el último consumo. Si el sujeto no visitó los 4 brazos durante la sesión, el análisis de la variable se realiza sobre el número de brazos visitados. Rendimiento, Es el porcentaje del desempeño durante la sesión, el cual se obtiene mediante la siguiente fórmula  $(n - (EMT + EMR)) / n * 100$ , donde n es el número de entradas realizadas durante el ensayo, EMT son los errores en memoria de trabajo y EMR son los errores en memoria de referencia. Memoria de referencia, Es el número de entradas que realiza el sujeto a los brazos vacíos, hasta el último consumo de los cuatro brazos con pellets. Memoria de trabajo, El número de reentradas a los brazos con pellets, hasta el último consumo de los cuatro brazos con pellets. Latencia primer brazo, El tiempo en segundos en que se demora el sujeto desde la apertura de las puertas a la entrada al primer brazo. Visitas a brazos, Número de entradas a los brazos, hasta completar las entradas a los cuatro brazos con recompensa o el último brazo con recompensa visitado. Por otra parte, los análisis estadísticos realizados se centraron en ANOVAs de medidas repetidas y cuando fue necesario, se llevó a cabo un análisis post-hoc de comparaciones múltiples.

### **Resultados**

A continuación se presentan los resultados obtenidos a partir del análisis de seis variables comportamentales, también utilizadas en estudios previos (e. g. Levin, Weber & Icenogle, 2004; Nikbakht et al., 2012) y que permiten la evaluación de variados aspectos del

desempeño comportamental y de los efectos de la nicotina aguda sobre la adquisición de memoria espacial.



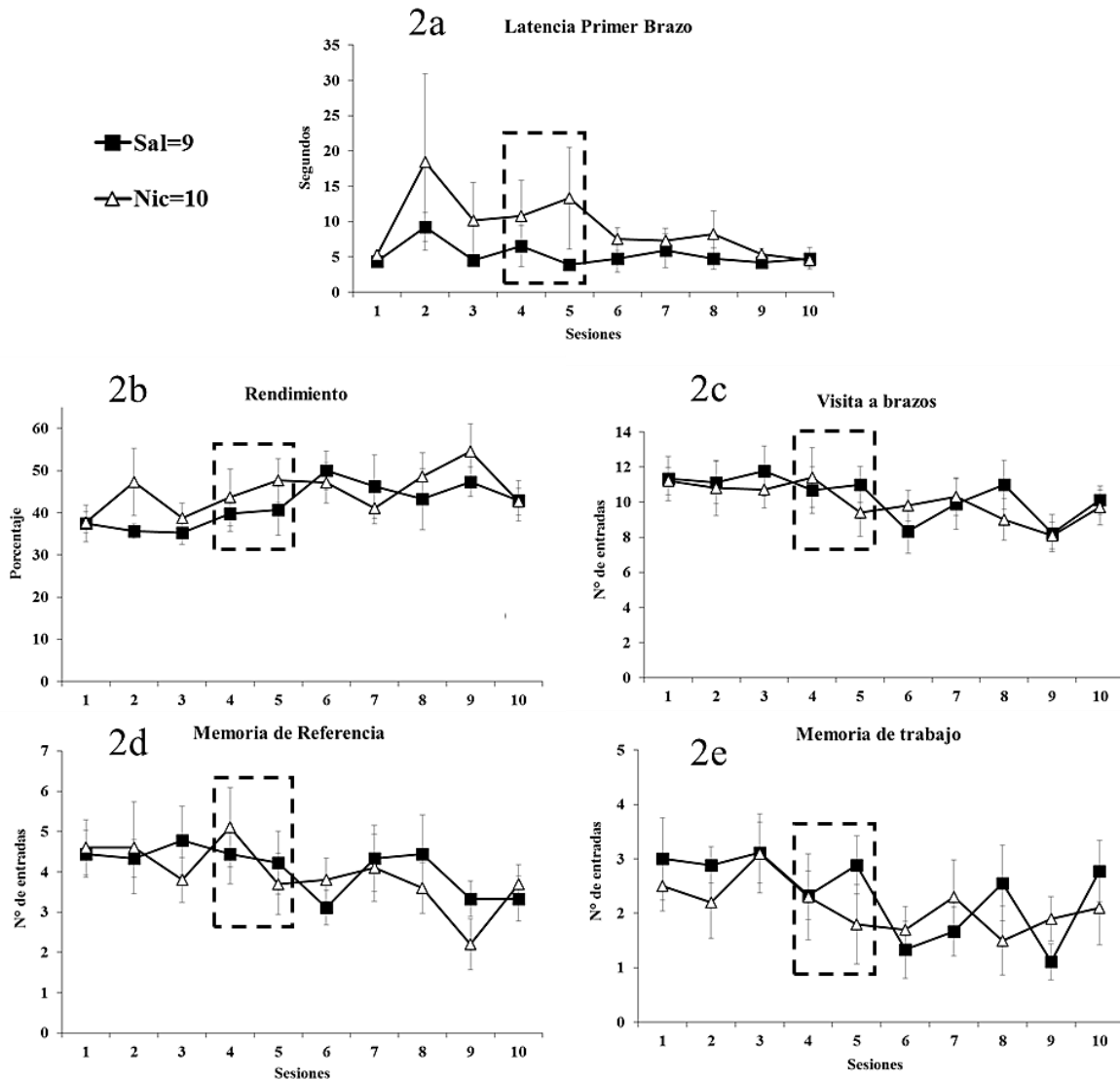
*Figura 1.* Promedio del tiempo en recuperar el último pellet y errores estándar correspondientes a cada sesión. La latencia se presenta en función de los grupos: salina (Sal) y nicotina (Nic). Los datos resaltados dentro del cuadro punteado hacen referencia a las sesiones en donde se administró nicotina. (\*) Indica diferencias significativas con relación al primer ensayo de adquisición ( $p < 0,05$ ).

A partir de lo que se puede ver en la Figura 1, el desempeño de Latencia disminuyó para los dos grupos experimentales durante el entrenamiento, como lo indica un efecto significativo en Sesión (Tabla 1). Este desempeño en latencia fue similar para los dos grupos experimentales, como lo indican efectos no significativos para Grupo e Interacción (Tabla 1). Finalmente, análisis adicionales de comparaciones múltiples mostraron que las sesiones 6, 8, 9 y 10 fueron diferentes de la sesión 1 de adquisición ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 1.***Puntajes de ANOVAs de medidas repetidas.*

Variables	Grupo		Sesión		Interacción	
	F(1,17)	Valor <i>p</i>	F(9,153)	Valor <i>p</i>	F(9,153)	Valor <i>p</i>
Latencia	0,97	<i>p</i> >0,34	<b>4,53</b>	<b><i>p</i>&lt;0,01</b>	0,23	<i>p</i> >0,99
Rendimiento	0,80	<i>p</i> >0,38	1,65	<i>p</i> >0,11	0,55	<i>p</i> >0,84
Memoria Referencia	0,22	<i>p</i> >0,65	1,40	<i>p</i> >0,19	0,44	<i>p</i> >0,91
Memoria de Trabajo	0,22	<i>p</i> >0,65	1,82	<i>p</i> >0,07	0,72	<i>p</i> >0,69
Latencia primer brazo	1,14	<i>p</i> >0,30	1,26	<i>p</i> >0,26	0,48	<i>p</i> >0,89
Visitas a brazos	0,25	<i>p</i> >0,63	1,61	<i>p</i> >0,12	0,44	<i>p</i> >0,91

Por otra parte, como se puede observar en la Tabla 1, todos los efectos estadísticos relacionados con la latencia al primer brazo (Figura 2a), rendimiento (Figura 2b), visita a brazos (Figura 2c), memoria de referencia (Figura 2d) y memoria de trabajo (Figura 2e) fueron no significativos. En general, esto indica que no existieron índices de adquisición de la tarea adicionales a la Latencia y que la nicotina no tuvo un efecto diferencial en ninguna de las demás variables comportamentales.



*Figura 2.* Promedio del tiempo de visita al primer brazo (2a), promedio en el porcentaje de rendimiento en la tarea (2b), promedio del número de visitas a brazos (2c), promedio en los errores en memoria de referencia (2d), promedio en los errores en memoria de trabajo (2e) y errores estándar correspondientes a cada sesión. Las variables se presentan en función de los grupos: salina (Sal) y nicotina (Nic). Los datos resaltados dentro de los cuadros punteados hacen referencia a las sesiones en los que se administró nicotina.

## Discusión

Los hallazgos del presente estudio se pueden resumir de la siguiente manera. Bajo los detalles procedimentales específicos del experimento, se encontró que la Latencia es un índice de aprendizaje, al evidenciar una disminución significativa entre la primera sesión y las últimas sesiones de entrenamiento. Por otra parte, el protocolo de entrenamiento utilizado no resultó en cambios, en términos de desempeño entre- o intra-grupal, en la otras variables evaluadas. Adicionalmente, los análisis realizados sugieren que la nicotina aguda no tuvo un efecto



detectable en ninguna de las variables medidas. Teniendo en cuenta esto, a continuación se desarrollara las similitudes y diferencias de los resultados con lo reportado previamente en la literatura y como estas características pueden estar relacionadas con diferencias en procedimiento.

En primer lugar, la edad de los animales (90-100 días) y la diferencia entre cepas pudo afectar el desempeño comportamental en la tarea. La literatura reporta que en tareas comportamentales similares a la usada, la edad de los animales entre 50 y 60 días resulta en cambios significativos en rendimiento (Nikbakht et al., 2012) y en los errores en MT (He et al., 2002). Adicionalmente, un número importante de estudios reporta el uso de la cepa Sprague–Dawley (e.g. Clements & Wainwright, 2006; Kay, Harper, & Hunt, 2010; Mundy & Iwamoto, 1988; Pecoraro, Timberlake, & Tinsley, 1999; Socci, Sanberg, & Arendash, 1995) y Long–Evans (e.g. D’Hooge & De Deyn, 2001; Guitar & Roberts, 2015; Levin & Simon, 1998; Prados, Sansa, & Artigas, 2008) para estudiar variables comportamentales o el efecto de fármacos en el comportamiento en los laberintos. El desempeño de estas cepas en el LBR han evidenciado cambios significativos en latencia (Ormerod & Beninger, 2002), MR y MT (Guitar & Roberts, 2015) a través de la sesiones. Puntualmente, administración de nicotina en ratas Sprague–Dawley resulta en cambios significativos entre el grupo control y los grupos experimentales en latencia, MR y MT (e.g. Addy & Levin, 2002; Levin, 1998). En estudios adicionales en donde se compare el desempeño comportamental en el LBR entre ratas Wistar, es prudente variar la edad y comparar directamente el desempeño de distintas cepas; para así clarificar, si la edad o cepa pudieron modular los resultados de la presente investigación.

Otro de las variantes metodológicas que pudo afectar el desempeño comportamental en el LBR fue el tipo de tarea que se configura en el laberinto (e. g., win-shift, win-stay, 3-4 brazos cargados y 8 brazos cargados), ya que cada una mide en forma diferencial la memoria y aprendizaje espacial, como es el caso de MT y MR. Es decir, desde Olton y Samuelson, (1976) las tareas han variado y por tanto el número de descripciones relacionadas a la memoria espacial aumentó. Teniendo presente esto, en tareas donde los 8 brazos ofrecen reforzador se reportó que los errores en desempeño disminuyen a lo largo de las sesiones (Olton & Samuelson, 1976; Tilson et al., 1988). Adicionalmente en este tipo de tareas la comparación entre grupo control y grupos que reciben una dosis que varía de 0.2mg/kg a 0.8mg/kg de nicotina ha evidenciado disminuir en algunos casos el tiempo de recuperación de la recompensa en el laberinto (Levin, Petro, & Beatty, 2005; Levin, Weber, & Icenogle, 2004). Por otra parte, en tareas de 4 brazos cargados como la utilizada en el presente estudio, la literatura ha reportado que el rendimiento de los animales aumenta a través de las sesiones (Nikbakht et al., 2012), hay disminución en los errores de MT y MR (He et al., 2002; Kay et al., 2010), en el número de visita a brazos y el tiempo para completar la tarea (Devenport, 1984; Gorisch & Schwarting, 2006). Addy y Levin (2002) reportan que en uno de tres experimentos realizados la nicotina aumenta el desempeño de memoria respecto al grupo control, esto en una tarea de 4 brazos cargados. Mientras en una tarea de 3 brazos cargados Kholdebarin et al. (2007) reportaron que la nicotina con dosis de 0.2mg/kg y 0.4mg/kg disminuye el tiempo de vista a los brazos, y que los errores de memoria parecen dependientes a la dosis.

Asimismo, partiendo de número importante de estudios donde se ha utilizado algún tipo de cereal, principalmente Kellogg’s Froot Loop™ (e.g. Addy & Levin, 2002; Levin, Icenogle,



& Farzad, 2005; Levin, 1998; Ormerod & Beninger, 2002; Timmer & Sandi, 2010; Wenk, 2004) y no algún tipo de suplemento dietético similar al de las cajas de alojamiento, es posible que el tipo de reforzador en la tarea pudo afectar el desempeño evidenciado en el presente estudio. En general, la gran variación en detalles procedimentales en tareas de LBR indica que es necesaria más investigación de tipo procedimental para una comprensión cabal del desempeño de los animales en las condiciones del LBR utilizadas en el presente estudio.

Paralelamente, hay que tener en cuenta la duración del entrenamiento, ya que investigaciones previas con tareas de 4 brazos cargados y entrenamiento de 25 sesiones, una por día, Nikbakht, et al., (2012) reportaron cambios significativos de 28% a 80% en el rendimiento de los sujetos en el LBR, y para el día 10 de entrenamiento la adquisición en esta variable estaba sobre el 50%. Adicionalmente, estudios donde la tarea del LBR implica 8 brazos cargados, el número de sesiones de entrenamiento fueron 18, una por día (e.g. Addy & Levin, 2002; Kholdebarin et al., 2007; Levin et al., 2005) o entrenamiento masivo de 3 sesiones y 5 ensayos por día (Tilson et al., 1988) ha reportado cambios significativos en el desempeño relacionados con la disminución de visita a brazos y errores de memoria. También, Gorisch y Schwarting (2006) han reportado resultados similares con tareas de 4 brazos con entrenamiento masivo de 5 sesiones y 5 ensayos por día. Con esto presente, queda por definir la posibilidad de que duraciones de entrenamientos mayores a 10 sesiones, una sesión por día, puedan resultar en patrones de desempeño comportamental diferentes a los observados en el presente estudio.

Por otro lado, haciendo hincapié en los aspectos metodológicos relacionados con la nicotina, el tiempo de administración de 10 minutos y la dosis de 0.4mg/kg seleccionados en el presente estudio, con base a los estudios de aprendizaje asociativo y extinción (e. g., Barret, & Bevins, 2013; Besheer, Palmatier, Metschke, & Bevins, 2004; Ortega, y Ramirez, 2015; Palmatier, Kellicut, Brianna Sheppard, Brown, & Robinson, 2014), sugiere que la nicotina aguda no presenta efecto sobre la memoria y aprendizaje espacial. Esto concuerda con uno de los experimentos realizados por Levin, Weber, y Icenogle (2004) donde la dosis fue la misma pero el tiempo de administración fue de 20 minutos antes de la sesión. En contraste, los mismos autores en otro experimento reportan que dosis de 0.2mg/kg y 0.4mg/kg disminuyen significativamente la latencia y aumentan el desempeño en visita a brazos, respecto al grupo control. Además, Levin et al. (2005) encontró que la latencia disminuye sistemáticamente con dosis de 0.1mg/kg, 0.2mg/kg, 0.4mg/kg y 0.8mg/kg. Sin embargo, hay una serie de estudios realizados con nicotina en el LBR donde reportan una administración previa entre 15 y 20 minutos al inicio del ensayo con dosis que varían de 0.1mg/kg a 0.4mg/kg, donde los resultados no han sido sistemáticamente replicados. (e.g. Addy & Levin, 2002; Kholdebarin et al., 2007; Mundy & Iwamoto, 1988). Addy & Levin (2002) reportaron que la dosis de 0.4mg/kg no presenta efecto sobre MT y MR, pero hay otros que sugieren que tal dosis mejora (Levin, Icenogle, y Farzad, 2005; Levin, 1998) o disminuye (Kholdebarin et al., 2007; Mundy & Iwamoto, 1988) el desempeño comportamental relacionado de la tarea. Este complejo conjunto de efectos de la nicotina sobre la memoria espacial es consistente con la complejidad del sistema colinérgico, su distribución en el sistema nervioso central y la relación del neurotransmisor con diferentes funciones cognitivas (Marchi & Grilli, 2010; Ribeiro-Carvalho, Lima, Filgueiras, Manhães, & Abreu-Villaça, 2008). Por lo tanto, es necesario revisar el efecto de dosis diferenciales, con un tiempo de administración dentro del rango 15min-20min reportado en el laberinto radial, para clarificar

los efectos que la nicotina posee sobre variables comportamentales en el procedimiento específico propuesto en el presente trabajo.

Por último, el presente estudio posee un valor heurístico para futuras investigaciones en la medida que, como se vio a lo largo de la discusión, resalta aspectos metodológicos que deben ser manipulados para investigaciones en el mediano y largo plazo relacionadas con la línea de investigación farmacológica sobre los efectos de la nicotina en procesos comportamentales de memoria espacial.

## REFERENCIAS

- Addy, N., & Levin, E. (2002). Nicotine interactions with haloperidol, clozapine and risperidone and working memory function in rats. *Neuropsychopharmacology*, 27(4), 534–541. doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00327-5
- Arias, N., Méndez, M., & Arias, J. (2014). Brain networks underlying navigation in the Cincinnati water maze with external and internal cues. *Neuroscience Letters*, 576, 68–72. http://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.05.064
- Barret, S. & Bevens, R. (2013). NIH Public Access. *Changes*, 29(6), 997–1003. doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021.Secreted
- Besheer, J., Palmatier, M., Metschke, D., & Bevens, R. (2004). Nicotine as a signal for the presence or absence of sucrose reward: A Pavlovian drug appetitive conditioning preparation in rats. *Psychopharmacology*, 172(1), 108–117. doi.org/10.1007/s00213-003-1621-9
- Brown, M. (1992). Does a cognitive map guide choices in the radial-arm maze? *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, 18(1), 56–66. doi.org/10.1037/0097-7403.18.1.56
- Brown, M., & Giumetti, G. (2006). Spatial pattern learning in the radial arm maze. *Learning & Behavior: A Psychonomic Society Publication*, 34(1), 102–108. doi.org/10.3758/BF03192875
- Brown, R., Beale, K., & Jay Frye, G. (2002). Mecamylamine blocks enhancement of reference memory but not working memory produced by post-training injection of nicotine in rats tested on the radial arm maze. *Behavioural Brain Research*, 134(1-2), 259–265. doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00047-5
- Calunga, J., & Valdés, H. (2003). La participación de los receptores de acetilcolina nicotínicos en trastornos del Sistema Nervioso Central. *Salud Mental*, 26(3). Retrieved from http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=970362
- Carmack, S., Block, C., Howell, K., & Anagnostaras, S. (2014). Methylphenidate enhances acquisition and retention of spatial memory. *Neuroscience Letters*, 567, 45–50. doi.org/10.1016/j.neulet.2014.03.029

- Clements, K., & Wainwright, P. (2006). Spontaneously hypertensive, Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley rats differ in performance on a win-shift task in the water radial arm maze. *Behavioural Brain Research*, 167(2), 295–304. doi.org/10.1016/j.bbr.2005.09.016
- Coolon, R., & Cain, M. (2009). Effects of mecamylamine on nicotine-induced conditioned hyperactivity and sensitization in differentially reared rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 93(1), 59–66. doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.007
- D'Hooge, R., & De Deyn, P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews*, 36(1), 60–90. http://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00067-4
- Devenport, L. D. (1984). Extinction-induced spatial dispersion in the radial arm maze: arrest by ethanol. *Behavioral Neuroscience*, 98(6), 979–85. doi.org/10.1037//0735-7044.98.6.979
- Eidi, M., Zarrindast, M., Eidi, A., Oryan, S., & Parivar, K. (2003). Effects of histamine and cholinergic systems on memory retention of passive avoidance learning in rats. *European Journal of Pharmacology*, 465(1-2), 91–96. doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01440-7
- Flores, S., & Segura, T. (2005). Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. *New.Medigraphic.Com*, 6(4), 315–326. Retrieved from http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumenMain.cgi?IDARTICULO=6754
- French, K., Granholm, A., Moore, A., Nelson, M., & Bimonte-Nelson, H. (2006). Chronic nicotine improves working and reference memory performance and reduces hippocampal NGF in aged female rats. *Behavioural Brain Research*, 169(2), 256–62. http://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.01.008
- Gorisch, J., & Schwarting, R. (2006). Wistar rats with high versus low rearing activity differ in radial maze performance. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86(2), 175–187. doi.org/10.1016/j.nlm.2006.02.004
- Guitar, N. A., & Roberts, W. A. (2015). The interaction between working and reference spatial memories in rats on a radial maze. *Behavioural Processes*, 112, 100–7. doi.org/10.1016/j.beproc.2014.10.007
- He, J., Yamada, K., Nakajima, A., Kamei, H., & Nabeshima, T. (2002). Learning and memory in two different reward tasks in a radial arm maze in rats. *Behavioural Brain Research*, 134(1-2), 139–148. doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00460-0
- Hodges, H. (1996). Maze procedures: The radial-arm and water maze compared. *Cognitive Brain Research*, 3(3-4), 167–181. http://doi.org/10.1016/0926-6410(96)00004-3
- Kant, G., Wylie, R., Chu, K., & Ghosh, S. (1998). Effects of the Serotonin Agonists 8-OH-DPAT, Buspirone, and DOI on Water Maze Performance. *Pharmacology*

- Biochemistry and Behavior*, 59(3), 729–735. doi.org/10.1016/S0091-3057(97)00553-4
- Kay, C., Harper, D., & Hunt, M. (2010). Differential effects of MDMA and scopolamine on working versus reference memory in the radial arm maze task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93(2), 151–6. doi.org/10.1016/j.nlm.2009.09.005
- Kay, C., Harper, D., & Hunt, M. (2011). The effects of binge MDMA on acquisition and reversal learning in a radial-arm maze task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 95(4), 473–83. doi.org/10.1016/j.nlm.2011.02.010
- Kholdebarin, E., Caldwell, D., Blackwelder, W., Kao, M., Christopher, N., & Levin, E. (2007). Interaction of nicotinic and histamine H3 systems in the radial-arm maze repeated acquisition task. *European Journal of Pharmacology*, 569(1-2), 64–69. http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.04.051
- Kimble, D., & Whishaw, I. (1994). Spatial Behavior in the Brazilian Short-Tailed Opossum (*Monodelphis domestica*): Comparison with the Norway Rat (*Rattus norvegicus*) in the Morris Water Maze and Radial Arm Maze. *Journal of Comparative Psychology*, 108(2), 148–155. doi.org/10.1037/0735-7036.108.2.148
- Levin, E. (1998). Nicotine–Dizocilpine Interactions and Working and Reference Memory Performance of Rats in the Radial-Arm Maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 61(3), 335–340. http://doi.org/10.1016/S0091-3057(98)00109-9
- Levin, E. (2015). Learning about cognition risk with the radial-arm maze in the developmental neurotoxicology battery. *Neurotoxicology and Teratology*, 52, 88–92. http://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.05.007
- Levin, E., & Simon, B. (1998). Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology*, 138(3-4), 217–230. http://doi.org/10.1007/s002130050667
- Levin, E., Weber, E., & Icenogle, L. (2004). Baclofen interactions with nicotine in rats: effects on memory. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 79(2), 343–8. http://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.08.013
- Levin, E., Icenogle, L., & Farzad, A. (2005). Ketanserin attenuates nicotine-induced working memory improvement in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 82(2), 289–92. http://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.08.017
- Levin, E., Petro, A., & Beatty, A. (2005). Olanzapine interactions with nicotine and mecamylamine in rats: effects on memory function. *Neurotoxicology and Teratology*, 27(3), 459–64. http://doi.org/10.1016/j.ntt.2005.01.011
- Malin, D., Schaar, K., Izygon, J., Nghiem, D., Jabitta, S., Henceroth, M., ... Ward, C. (2015). Validation and scopolamine-reversal of latent learning in the water maze utilizing a

- revised direct platform placement procedure. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 135, 90–6. doi.org/10.1016/j.pbb.2015.05.015
- Marchi, M., & Grilli, M. (2010). Presynaptic nicotinic receptors modulating neurotransmitter release in the central nervous system: functional interactions with other coexisting receptors. *Progress in Neurobiology*, 92(2), 105–11. doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.004
- Masuoka, T., Fujii, Y., & Kamei, C. (2006). Effect of scopolamine on the hippocampal theta rhythm during an eight-arm radial maze task in rats. *European Journal of Pharmacology*, 539(1-2), 76–80. http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.03.046
- Morris, R. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 12(2), 239–260. http://doi.org/10.1016/0023-9690(81)90020-5
- Mundy, W., & Iwamoto, E. (1988). Nicotine impairs acquisition of radial maze performance in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 30(1), 119–122. doi.org/10.1016/0091-3057(88)90433-9
- Nesil, T., Kanit, L., & Pogun, S. (2015). Nicotine intake and problem solving strategies are modified during a cognitively demanding water maze task in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 138, 156–63. doi.org/10.1016/j.pbb.2015.10.001
- Nikbakht, N., Zarei, B., Shirani, E., Moshtaghian, J., Esmaeili, A., & Habibian, S. (2012). Experience-dependent expression of rat hippocampal Arc and Homer 1a after spatial learning on 8-arm and 12-arm radial mazes. *Neuroscience*, 218, 49–55. doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.05.025
- Okada, A., Kato, A., & Kamei, C. (2010). Effects of histamine H(1) receptor antagonists on delayed spatial win-shift task in rats. *European Journal of Pharmacology*, 631(1-3), 24–7. doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.01.005
- Olton, D. , & Samuelson, R. J. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2(2), 97–116. http://doi.org/10.1037/0097-7403.2.2.97
- Ormerod, B., & Beninger, R. (2002). Water maze versus radial maze: differential performance of rats in a spatial delayed match-to-position task and response to scopolamine. *Behavioural Brain Research*, 128(2), 139–152. doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00316-3
- Ortega, L., & Ramírez, D. (2015). Efecto de la administración aguda de nicotina sobre el automoldeamiento en función de las fases experimentales de adquisición y extinción comportamental. Fundación Universitaria Konrad Lorenz. Bogotá, Colombia.
- Packard, M., Williams, C., & McGaugh, J. (1992). Enhancement of win-shift radial maze retention by peripheral posttraining administration of d -amphetamine and 4-OH amphetamine. *Psychobiology*, 20(4), 280–285. doi.org/10.3758/BF03332060

- Palmatier, M., Kellicut, M., Brianna Sheppard, A., Brown, R., & Robinson, D. (2014). The incentive amplifying effects of nicotine are reduced by selective and non-selective dopamine antagonists in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 126, 50–62. doi.org/10.1016/j.pbb.2014.08.012
- Pecoraro, N., Timberlake, W., & Tinsley, M. (1999). Incentive downshifts evoke search repertoires in rats. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, 25(2), 153–167. doi.org/10.1037/0097-7403.25.2.153
- Pineda, A. (1998). La del-4-hidroxi, 4-metil, 4-fenil butiramida (HEP) facilita la memoria espacial induciendo potenciación sináptica de largo tiempo (LTP) en el hipocampo de la rata. Universidad de Colima. Retrieved from [http://digeset.ucol.mx/tesis\\_posgrado/Pdf/Alicia\\_Getzabel\\_Pineda\\_Lucatero.pdf](http://digeset.ucol.mx/tesis_posgrado/Pdf/Alicia_Getzabel_Pineda_Lucatero.pdf)
- Prados, J., Sansa, J., & Artigas, A. (2008). Partial reinforcement effects on learning and extinction of place preferences in the water maze. *Learning & Behavior*, 36(4), 311–318. doi.org/10.3758/LB.36.4.311
- Ribeiro-Carvalho, A., Lima, C., Filgueiras, C., Manhães, A., & Abreu-Villaça, Y. (2008). Nicotine and ethanol interact during adolescence: effects on the central cholinergic systems. *Brain Research*, 1232, 48–60. doi.org/10.1016/j.brainres.2008.07.062
- Sage, J., & Knowlton, B. (2000). Effects of US devaluation on win-stay and win-shift radial maze performance in rats. *Behavioral Neuroscience*, 114(2), 295–306. doi.org/10.1037//0735-7044.114.2.295
- Singh, S., Kaur, H., & Sandhir, R. (2015). Fractal dimensions: A new paradigm to assess spatial memory and learning using Morris water maze. *Behavioural Brain Research*, 299, 141–146. doi.org/10.1016/j.bbr.2015.11.023
- Socci, D., Sanberg, P., & Arendash, G. (1995). Nicotine enhances Morris water maze performance of young and aged rats. *Neurobiology of Aging*, 16(5), 857–60. doi.org/10.1016/0197-4580(95)00091-R
- Stolerman, I. (2010). Encyclopedia of Psychopharmacology. Encyclopedia of Psychopharmacology. <http://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1>
- Tilson, H., Harry, G., McLamb, R., Peterson, N., Rodgers, B., Pediaditakis, P., & Ali, S. (1988). Role of dentate gyrus cells in retention of a radial arm maze task and sensitivity of rats to cholinergic drugs. *Behavioral Neuroscience*, 102(6), 835–42. doi.org/10.1037/0735-7044.102.6.835
- Timmer, M., & Sandi, C. (2010). A role for glucocorticoids in the long-term establishment of a social hierarchy. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1543–1552. doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.05.011



- Vicens, P., Redolat, R., & Del Carmen Carrasco, M. (2003). Aprendizaje espacial y laberinto de agua: Metodología y aplicaciones. *Psicothema*, 15(4), 539–544. <http://doi.org/redalyc/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=72715405%23>
- Vorhees, C., & Williams, M. (2015). Reprint of “Value of water mazes for assessing spatial and egocentric learning and memory in rodent basic research and regulatory studies”. *Neurotoxicology and Teratology*, 52(Pt A), 93–108. [doi.org/10.1016/j.ntt.2015.06.002](http://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.06.002)
- Wenk, G. (2004). Assessment of Spatial Memory Using the Radial Arm Maze and Morris Water Maze. *Current Protocols in Neuroscience*, Unit 8.5A(Supplement 26), 1–12. <http://doi.org/10.1002/0471142301.ns0805as26>.